RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1.DENOMINACIÓN
CEVIPLEX 25
CEVIPLEX 37,5
CEVIPLEX 50
CEVIPLEX 75
CEVIPLEX 100

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
CEVIPLEX 25
Estradiol Hemihidratado : 5,0 mg
para un parche transdérmico de 11 cm^2
La dosis media liberada por día es de 25 microgramos cada 24 horas.

CEVIPLEX 37,5
Estradiol Hemihidratado : 7,5 mg
para un parche transdérmico de 16,5 cm^2
La dosis media liberada por día es de 37,5 microgramos cada 24 horas.

CEVIPLEX 50
Estradiol Hemihidratado : 10,0 mg
para un parche transdérmico de 22 cm^2
La dosis media liberada por día es de 50 microgramos cada 24 horas.

CEVIPLEX 75
Estradiol Hemihidratado : 15,0 mg
para un parche transdérmico de 33 cm^2
La dosis media liberada por día es de 75 microgramos cada 24 horas.

CEVIPLEX 100
Estradiol Hemihidratado : 20,0 mg
para un parche transdérmico de 44 cm^2
La dosis media liberada por día es de 100 microgramos cada 24 horas.

3.FORMA FARMACÉUTICA
Parche transdérmico de matriz polimérica.
CEVIPLEX es un parche transdérmico compuesto de una matriz polimérica autoadhesiva que contiene 17 β-estradiol, enducida sobre un soporte de espuma beige rectangular con los ángulos redondeados; la cara adhesiva está recubierta por una película de protección transparente.

4.DATOS CLÍNICOS
4.1 . Indicaciones terapéuticas
Terapia hormonal sustitutiva para el tratamiento de los signos y síntomas de déficit estrogénico debido a la menopausia, natural o provocada quirúrgicamente, tales como sofocos, sudoraciones y atrofia urogenital.

4.2. Posología y modo de administración
Para uso transdérmico.

Aplicar CEVIPLEX dos veces por semana; es decir, sustituir el parche cada 3 o 4 días por uno nuevo.
El tratamiento se inicia generalmente con CEVIPLEX 25, en función de la evolución clínica, se debe adaptar la posología a las necesidades individuales. La aparición de sensación de tensión mamaria, de una irritabilidad , indica en general que la dosis es demasiado elevada y es preciso disminuirla. Si la dosis elegida no corrige los síntomas de déficit estrogénico, ésta debe aumentarse, con un parche de mayor dosificación o pasar a otra vía de administración.
En pacientes con útero intacto, el estrógeno siempre deberá completarse con la administración secuencial de un progestágeno.
A intervalos regulares (por ejemplo cada 6 meses), durante el tratamiento o al cambiar de terapia, se deberá evaluar de nuevo la relación beneficio / riesgo para ajustar o interrumpir eventualmente el tratamiento, en caso necesario.
CEVIPLEX puede utilizarse según dos esquemas terapéuticos:

- Discontinuo: La duración ha de ser de 21 días seguidos de 7 días de descanso. Durante este intervalo, pueden aparecen hemorragias de deprivación.
- Continuo: sin ningún periodo de interrupción de tratamiento.
  Un tratamiento continuo, puede estar indicado en casos en que los síntomas señalados de déficit estrogénico se manifiesten de nuevo durante el periodo exento de tratamiento.
  El tratamiento secuencial con un progestágeno, debe realizarse según el esquema siguiente:
  - Si CEVIPLEX es administrado de manera discontinua, el progestágeno debería ser administrado al menos durante los últimos 12 días del tratamiento con estradiol.
    De esta forma, no hay ninguna administración hormonal durante el intervalo libre de tratamiento de cada ciclo.
  - Si CEVIPLEX es administrado de manera continua, se debería administrar el progestágeno al menos durante 12 días de cada mes.
    En ambos casos, pueden aparecer hemorragias de deprivación después de la interrupción del tratamiento con el progestágeno.

Modo de administración:
Una vez retirada la película de protección transparente del parche, CEVIPLEX debe aplicarse inmediatamente sobre la nalga, el tronco o la parte superior del brazo o del muslo, en un lugar que no presente pliegues importantes y que no roce con la ropa.
La piel debe estar seca, no estar irritada y no debe haber sido tratada con productos oleosos o grasos.
CEVIPLEX no debe aplicarse sobre los senos. No aplicar los parches dos veces seguidas en el mismo sitio.
Se pueden tomar duchas o baños, manteniendo colocado el parche transdérmico.
En caso de desprendimiento prematuro del parche (hipersudoración, roce anormal de la ropa), utilizar un nuevo parche que se retirará en la fecha inicialmente prevista. Retomar luego el ritmo de renovación del parche de acuerdo con el esquema terapéutico inicial.

4.3. Contraindicaciones

- Cáncer de mama diagnosticado, sospecha o antecedentes del mismo.
- Tumores dependientes de hormonas diagnosticados o sospecha (como por ej. cáncer de endometrio).
- Sangrado genital no diagnosticado.
- Tromboembolismo venoso activo confirmado (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) en los dos útlimos años.
- Historia de tromboembolismo venoso recurrente o enfermedad trombofílica diagnosticada en pacientes que no están siendo tratados con anticoagulantes (ver sección 4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso).

- Enfermedad tromboembólica arterial aguda reciente.
- Enfermedad hepática aguda o crónica, o antecedentes de enfermedad hepática siempre y cuando los parámetros hepáticos no hayan recobrado la normalidad.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes.
-

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar o reinstaurar la terapia hormonal sustitutiva, es necesario un completo historial médico personal y familiar, junto con un examen médico general y ginecológico completos, guiados por las contraindicaciones y advertencias de uso. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar un posible embarazo. Durante el tratamiento, se recomiendan revisiones periódicas con una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada paciente de forma individual. En mujeres tratadas con terapia de estrógenos/progestágenos, debe realizarse una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios a lo largo del tiempo.

Un reanálisis de los datos originales de 51 estudios epidemiológicos mostraron un incremento ligero o moderado en la probabilidad de diagnosticar cáncer de mama en mujeres en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva o habiendo sido tratadas recientemente. Esto puede ser debido a un diagnóstico precoz, un efecto intrínseco de la terapia hormonal sustitutiva o una combinación de ambos. La probabilidad de diagnosticar cáncer de mama se incrementó con la duración del tratamiento y volvió a valores normales en el curso de los 5 años siguientes al cese del tratamiento. Los cánceres de mama diagnosticados en pacientes que están siendo tratados o han sido recientemente tratadas con terapia hormonal sustitutiva, tienen menos probabilidades de haber dado metástasis fuera del pecho que en los de pacientes que no son tratadas con terapia hormonal sustitutiva.

Entre los 50 y 70 años, cerca de 45 mujeres de cada 1000 que no están siendo tratadas con terapia hormonal sustitutiva les será diagnosticado cáncer de mama, incrementándose este porcentaje con la edad. Se calcula que entre las mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva de 5 a 15 años, el número de casos adicionales de cáncer de mama diagnosticados será del orden de 2 a 12 por 1000 mujeres.

Deben realizarse exámenes regulares de las mamas y/o mamografías siguiendo las prácticas actualmente aceptadas para las mujeres sanas, modificados de acuerdo con las necesidades clínicas específicas de cada paciente.

Estudios epidemiológicos sugieren que la terapia hormonal sustitutiva hormonal sustitutiva está asociada a un riesgo relativo mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), como por ej. trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Los estudios mostraron un riesgo incrementado de 2 a 3 veces para las pacientes comparado con las no tratadas, lo cuál para mujeres sanas significa de uno a dos casos adicionales de TEV en 10.000 pacientes/año de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Es más probable que aparezcan casos de TEV en el primer año de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva que con posterioridad.

Los factores generalmente reconocidos de TEV incluyen un historial personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Óseo > 20 kg/mg2) y lupus eritematoso sistémico. No hay consenso acerca del papel de las venas varicosas en el TEV.

Debe considerarse cuidadosamente el riesgo-beneficio del tratamiento con terapia hormonal sustitutiva en pacientes con historial de TEV recurrente o estados trombofílicos conocidos con tratamiento anticoagulante instaurado (ver también 4.3. Contraindicaciones).

Debe investigarse el historial personal o un historial familiar marcado de tromboembolismo recurrente o aborto espontáneo recurrente, para poder excluir una posible predisposición trombofílica. Hasta que no se tenga un diagnóstico definitivo o se haya iniciado un tratamiento anticoagulante, el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva en estos pacientes debe considerarse contraindicado. No hay datos clínicos acerca el uso de CEVIPLEX parches transdérmicos en pacientes con tratamiento anticoagulante.

El riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente en casos de inmovilización prolongada, traumatismos importantes o cirugía mayor. Como en todos los pacientes post-operados, debe prestarse atención escrupulosa a las medidas profilácticas para prevenir la aparición de TEV después de la cirugía. En casos de inmovilización prolongada posteriores a cirugía, en particular cirugía abdominal o ortopédica en las extremidades anteriores, debe considerarse la interrupción de la terapia hormonal sustitutiva de forma temporal, durante las 4-6 semanas anteriores, si es posible.

Si el TEV se desarrolla o se sospecha que pueda desarrollarse tras iniciar el tratamiento, la medicación debe discontinuarse.

Debe informarse a los pacientes de que deben acudir inmediatamente a su médico cuando se percaten de un síntoma potencial tromboembólico (inflamación dolorosa de una pierna, dolor súbito en el pecho, disnea).

Si se presenta alguna de las siguientes patologías, han ocurrido con anterioridad y/o han sido agravados durante el embarazo o una terapia hormonal sustitutiva previa, los beneficios del tratamiento deben ser evaluados en relación a los posibles riesgos:
- Historial de tumores estrógeno-dependientes.
- Leiomioma, endometriosis, hiperplasia del endometrio.
- Historial de, o factores de riesgo para alteraciones tromboembólicas (ver más abajo).
- Hipertensión.
- Alteraciones del hígado (porfiria, adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Colelitiasis
- Otesclerosis
- Migraña o cefalea severa.

En estos casos, el paciente debe ser estrechamente supervisado. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden, en casos aislados, repetirse o ser agravados durante el tratamiento con CEVIPLEX parches transdérmicos.

Los riesgos de cáncer de endométrio aumentan con tratamiento estrogénico en aislado y prolongado, por ello en mujeres con útero intacto, se recomienda añadir un progestágeno por lo menos 12 días por ciclo.

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos, por lo tanto, deben observarse antentamente los pacientes con disfunción renal o cardíaca. Los pacientes con enfermedad renal en último estadío deben ser vigilados estrechamente, ya que es de esperar que el nivel de circulación de principios activos de CEVIPLEX parches transdérmicos esté incrementado.

El tratamiento debe ser reconsiderado en casos de asma, epilepsia o diabetes mellitus que hayan empeorado durante el tratamiento.

En algunas pacientes en tratamiento con estrógenos se han observado cambios en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén en tratamiento con CEVIPLEX parches transdérmicos.

En mujeres postmenopáusicas con tratamiento estrogénico existe un mayor riesgo de presentar alteraciones quirúrgicas de la vesícula biliar.

En mujeres con hipertrigliceridemia familiar y tratamiento estrogénico se han descrito casos aislados de incremento masivo de triglicéridos en plasma, teniendo como consecuencia pancreatitis y otras complicaciones.

El tratamiento con estrógenos puede influenciar los resultados de algunas pruebas de la función endocrina y hepática.

Puede aparecer sangrado adelantado o irregular durante los primeros meses de tratamiento. Si éstos persisten después de 2 o 3 meses de tratamiento y no son aceptables, el tratamiento con CEVIPLEX parches transdérmicos debe discontinuarse. El motivo de la aparición de sangrados irregulares durante la terapia, o que permanezcan después de que el tratamiento haya sido discontinuado debe ser comprobado incluyendo la realización de una biopsia edometrial.

Las indicaciones para una retirada inmediata de la terapia son:
- Trombosis venosa profunda.
- Alteraciones tromboembólicas.
- Icterícia o deterioro de la unción hepática.
- Aumento significativo en la presión sanguínea.
- Pérdida de visión súbita parcial o completa, aparición súbita de proptosis o diplipia.
- Nueva aparición de cefalea de tipo migrañosa
- Embarazo

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de medicamentos inductores de las enzimas microsomales hepáticas, tales como barbitúricos, hidantoína, fenitoína, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina o griseofulvina, pueden disminuir el efecto estrogénico de CEVIPLEX parches transdérmicos. Si estos medicamentos son administrados simultáneamente, puede ser necesario la monitorización clínica y realizar ajustes de dosis.

Los inhibidores enzimáticos tales como cimetinada, eritromicina, ketoconazol, traconazol, indinavia y ritonavir, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estradiol y en todos estos casos se necesita vigilancia clínica y ajuste de la posología del estrógeno.

Asociaciones a tener en cuenta

Ciclosporina: posible aumento de las tasas circulantes de ciclosporina, de la creatinínemia y de las transaminasas. Mecanismo invocado: disminución de la eliminación hepática de la ciclosporina.

4.6. Embarazo y lactancia

Este medicamento no se debe usar durante el embarazo y la lactancia, en caso de embarazo el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

4.7. Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria
No se tiene conocimiento que afecte a la capacidad.

4.8. Reacciones adversas
Los efectos adversos pueden ser:
Frecuentes
No impiden habitualmente el seguimiento del tratamiento pero puede necesitarse ajuste de la posología en función de los signos de sobredosificación o subdosificación:

Signos de hiperestrogenia
. nauseas,
. tensión mamaria
. irritabilidad
. piernas pesadas

Signos de hipoestrogenia:
. sofocos persistentes,
. cefaleas, migrañas,
. sequedad vaginal persistente,
. irritación ocular con las lentes de contacto,

Graves, aunque rara vez se presentan, se han observado con estrógenos artificiales y durante la administración por vía oral:
. accidente cerebrovascular y tromboembólico
. ictericia colestática
. mastopatía benigna, tumor uterino (por ejemplo: aumento de un fibroma)
. adenoma hepático: puede dar lugar a accidentes hemorrágicos intra-abdominales

Se debe interrumpir el tratamiento cuando aparezcan estos síntomas.
Otros efectos indeseables:
. metrorragias, cuya aparición debe investigarse en busca de una patología subyacente, en particular del endometrio.
. exacerbación de una epilepsia
. posibilidad de dermatitis alérgicas de contacto, prurito durante la aplicación del parche, y eritemas moderados y transitorios después de la retirada del parche
. cloasma o melasma que puede ser persistente.

4.9 Sobredosificación
Los efectos de una sobredosificación, son generalmente una sensación de tensión mamaria , hinchazón abdomino-pélvica, ansiedad, irritabilidad. Estos signos desaparecen al retirar el parche o cuando se reduce la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propiedades farmacodinámicas
Code ATC: G03CA03
Estrógenos (G: Sistema genito-urinario y hormonas sexuales).
Estrógeno natural por vía transdérmica.
CEVIPLEX libera estradiol, bajo su forma inalterada y en cantidades fisiológicas, a la circulación sanguínea.
CEVIPLEX eleva la concentración de estradiol a un nivel similar al obtenido en las fases foliculares precoz y media.

La utilización de la vía transdérmica evita el efecto del primer paso hepático . Al contrario que los estrógenos por vía oral, no hay estimulación enzimática hepática con CEVIPLEX: no se provoca modificación en las proteínas de la coagulación (fibrinopéptido A, fibrinógeno de alto peso molecular, antitrombina III), ni en las tasas circulantes del substrato de la renina (angiotensinógeno), de la TeBG, de la TBG, ni de la cortisol-binding-globulina. El tratamiento con CEVIPLEX se acompaña de una disminución del colesterol total y del LDL-colesterol.
De esta forma, CEVIPLEX suministra una sustitución estrogénica fisiológica

5.2. Propiedades farmacocinéticas
La cantidad media de estradiol liberada en 24 horas es de 25 microgramos para CEVIPLEX 25 - 37,5 microgramos para CEVIPLEX 37,5 - 50 microgramos para CEVIPLEX 50 - 75 microgramos para CEVIPLEX 75 y 100 microgramos para CEVIPLEX 100.
Se alcanzan concentraciones séricas de estradiol proporcionales a la cantidad administrada desde la cuarta hora después de la aplicación del parche transdérmico. Veinticuatro horas aproximadamente después de la aplicación de un parche de CEVIPLEX 25, 50 y 100, las concentraciones séricas de estradiol alcanzan respectivamente picos medios de 36, 59 y 99 pg/ml.(coeficiente de variabilidad del 50% aproximadamente).
La disminución después del pico es muy lenta y setenta y dos horas (3 días) después de la aplicación, las concentraciones séricas de estradiol permanecen aun en 27, 38 y 58 pg/ml de media (para los parches de 25, 50 y 100 respectivamente).
Sin embargo, conviene notar que se pueden observar variaciones inter-individuales de absorción como en cualquier administración transdérmica de estradiol (VER ADVERTENCIAS).
Después de 3 semanas de aplicaciones repetidas, no se ha puesto en evidencia acumulación alguna de producto.
Ocho horas después de la retirada del parche, la concentración sérica de estradiol vuelve a su valor basal.
Los ratios medios E2/E1 (estradiol / estrona) durante la utilización de parches transdérmicos de estradiol con los observados en la mujer antes de la menopausia (próximos a 1).
El estradiol está unido principalmente a la SHBG a nivel plasmático.
El estradiol es metabolizado principalmente en el hígado. Sus principales metabolitos son la estrona y sus conjugados (glucuronatos, sulfatos); son mucho menos activos que el estradiol. La mayoría de los metabolitos se excretan por la orina bajo la forma de glucuronatos y de sulfatos. Los metabolitos estrogénicos sufren también un ciclo entero-hepático.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad
Al ser el 17b-estradiol un estrógeno endógeno, no se ha realizado ningún estudio de toxicidad sistémica con CEVIPLEX.
Durante los estudios de tolerancia cutánea en el conejo, especie particularmente sensible, el parche transdérmico se ha revelado ligeramente irritante en aplicaciones locales durante un período de tiempo comprendido entre 4 días y 4 semanas. No se ha observado ningún poder sensibilizante después de aplicaciones locales en la cobaya.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1. Lista de excipientes:
Matriz adhesiva: poli (etilen-acetato de vinilo) (EVA) de alta y baja viscosidad; etilcelulosa; octildodecanol; dipropilenglicol.
Películas de protección:
fija: película de espuma beige: poli (etilen -acetato de vinilo)
desechable: película de poliester siliconada : (poli-tereftalato siliconado)

6.2. Incompatibilidades
No se conocen.

6.3. Periodo de validez
2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación
Conservar a una temperatura inferior a +25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente
Parche transdérmico en sobre (Papel/Aluminio) ; caja de 8

6.6. Modo de empleo e instrucciones de manipulación

6.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización:
Titular
Laboratorios IQUINOSA, S.A. – c/ Alpedrete, 24 - 28045 MADRID.

7. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

8. FECHA DE APROBACIÓN / REVISIÓN DEL RCP
abril 2001